

ПРОБЛЕМЫ ДОЗИМЕТРИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ РАЗЛИЧНЫХ АСПЕКТОВ ПОЗИТИВНОГО И НЕГАТИВНОГО ДЕЙСТВИЯ ГАЗООБРАЗНОГО ОЗОНА В ПЕРСПЕКТИВЕ ЕГО ПРИМЕНЕНИЯ В АБДОМИНАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

**Малков А.Б., Винник Ю.С., Якимов С.В., Сергеева Е.Ю., Шестакова Л.А.,
Теплякова О.В.**

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения Российской Федерации», Красноярск, Россия (660022, Красноярск, ул. Партизана Железняка, дом 1), e-mail: genesis-med@yandex.ru

Данный научный обзор посвящен анализу аспектов гермезиса газообразного озона в свете огромных возможностей его применения в абдоминальной хирургии наряду с другими более изученными газами. Статья начинается с оглашения современного состояния медицины газообразных веществ с упором на их использование в абдоминальной хирургии. Рассматриваются немногочисленные, но многообещающие исследования, посвященные клиническому применению концентрированного газообразного озона в брюшной полости. При этом оговаривается, что озон токсичен на основании многочисленных исследований, подводящих к проблеме поиска безопасного коридора концентраций и доз озона, окончательно не решенной до настоящего времени. Современный уровень решения данной проблемы показан на примере существующих экспериментальных и клинических исследований различных аспектов позитивного и негативного воздействия газообразного озона. Данные исследования разделены авторами обзора в зависимости от пути введения озона в организм. При этом были выбраны три наиболее распространенных маршрута введения озона, каждый из которых имеет свои проблемные моменты, касающиеся безопасности и токсичности. Наиболее интересной и противоречивой в плане негативности и позитивности влияния различных доз газообразного озона оказалась инсуффляция его в брюшную полость.

Ключевые слова: газообразный озон, медицинские газы, брюшная полость, концентрация, доза, токсичность, безопасность.

PROBLEMS DOSIMETRIC EVALUATION OF VARIOUS ASPECTS OF A POSITIVE AND NEGATIVE EFFECT OF OZONE GAS IN THE PERSPECTIVE OF ITS USE IN ABDOMINAL SURGERY

**Malkov A.B., Vinnik Y.S., Yakimov S.V., Sergeeva E.Y., Shestakova L.A.,
Tepliyakova O. V.**

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia (660022, Krasnoyarsk, street Partisan Zheleznyak, building 1), e-mail: genesis-med@yandex.ru

This scientific review is devoted to the analysis of germezis gaseous ozone at high prospects of its use in abdominal surgery along with other more studied gases. In the beginning of the article discusses various medical gases, which are more commonly used in abdominal surgery, not being completely safe for patients. The authors are interested in the possibility of widespread use in abdominal surgery ozone gas, which is both a drug and toxic substance. This leads the authors to study the problem of search a safe range of concentrations and doses of ozone, not finally solved until the present time. The modern level of solving this problem is shown in the example of the existing experimental and clinical studies of various aspects of positive and negative effects of gaseous ozone. These studies separated by the authors of the review depending on way of ozone introduction into the body. Thus three most widespread routes of ozone introduction were chosen, each of which has the problem points concerning safety and toxicity. Theozonation of abdominal cavity was the most interesting and contradictory in respect of negative and positive influence of gaseous ozone in various doses.

Keywords: gaseous ozone, medical gases, abdominal cavity, concentration, dose, toxicity, safety.

Во многих областях медицины исторически широко используются различные газообразные вещества, зарекомендовав себя, как полноценные лекарства [32].

В хирургии нашло применение большое количество различных газов, таких как углекислый газ, воздух, кислород, гелий, ксенон, аргон, азот, окись азота и др.,

используемых как в анестезиологических и реанимационных пособиях, так и непосредственно в области оперативного вмешательства [5, 12].

При этом в абдоминальной хирургии наибольшее распространение получил углекислый газ, как наиболее удобное, эффективное и дешевое средство для создания пневмоперитонеума при лапароскопических вмешательствах [2].

Гораздо реже для этих целей используют окись азота в связи с огнеопасностью и меньшей доступностью данного газа [10].

Все больше в последнее время возрастает популярность аргонав абдоминальной хирургии, который используется не только в аргоноплазменной инструментари, но и в качестве пневмоперитонеальной среды, потенцирующей эффект электрокоагуляции. Также для создания пневмоперитонеума и коагулирующей плазмы иногда используется гелий [7, 19].

В последнее время появляется все больше клинических работ, посвященных перспективам применения концентрированного газообразного озона в абдоминальной хирургии. Так озоновый пневмоперитонеум хорошо показал себя в комплексном лечении больных с мезотелиомой брюшины, перитонеальным раком или перитонитом [20].

Однако на сегодняшний день безопасность многих из медицинских газов недостаточно изучена, и наибольшее число вопросов у исследователей вызывают негативные изменения в организме, возникающие при использовании в абдоминальной хирургии ряда газообразных веществ, таких как окись азота и углекислый газ, особенно при существенном увеличении ими внутрибрюшного давления [1, 29].

На основании данных об относительной небезопасности газообразных веществ, вводимых в брюшную полость, у нас возникают аналогичные вопросы по отношению, к такому менее изученному в этом аспекте, но гораздо более противоречивому газу, как озон.

Озон относят к отравляющим веществам и всевозможные аспекты его токсичности были многократно смоделированы в экспериментах на животных, что позволило больше приблизиться к пониманию механизмов развития озоновой интоксикации в тех или иных тканях при различных режимах и длительности экспозиции [23, 49].

Активно изучаются вопросы канцерогенности озона в экспериментах на различных видах животных, приходя к противоречивым выводам. Однако из этих экспериментов должна следовать некоторая онкологическая настороженность в отношении озона [37].

Также имеют место токсикологические исследования негативного действия озона на клеточных культурах, тканях животных и человека [16, 33, 48].

Так как озон одновременно является и высокотоксичным ядом и эффективным лекарством, то самым главным в приемлемости его использования является поиск

безопасного диапазона концентрации и дозы. И тут имеются большие разногласия в отношении безопасной дозировки озона при рассмотрении различных аспектов его влияния на разных экспериментальных моделях. Поэтому уже на клиническом уровне озонотерапия часто проводится методом проб и ошибок и практически каждый врач стремится разработать свою собственную терапевтическую концентрацию озона. Данная проблема дополняется отсутствием единых технических стандартов калибровки концентрации и без того весьма нестабильного соединения [6, 14].

В сложившейся ситуации наиболее разумным выбором многих специалистов стал индивидуальный экспериментальный или клинический подбор терапевтических доз озона на основании результатов тех или иных лабораторных исследований [11].

Очевидно, что действие озона на животных и человека, напрямую, зависит от пути его введения в организм. Поэтому мы решили проанализировать экспериментальные и клинические работы, касающиеся оценки позитивности или негативности различных концентраций и доз озона, выбрав самые распространенные в медицине и хирургии пути его введения. За основу мы взяли преимущественно обработку различных тканей организма озоном в газовой фазе, так как он имеет неограниченный предел растворимости жидкостей потенциал повышения концентрации, а также более приемлем в свете возможных перспектив широкого использования в абдоминальной хирургии наряду с другими газами.

Одним из самых распространенных путей введения различных концентраций озона в организм, позволяющих оценить его всестороннее системно-токсическое действие, является введение в кровяное русло с непосредственным первоначальным воздействием на саму кровь. И основными критериями токсичности озона здесь выступают индуцирование окислительного стресса с истощением антиоксидантных систем крови, гемолитическое и коагуляционное воздействие на клеточные элементы крови [17, 46].

Отличительной особенностью зарубежных клинических исследований в этом вопросе является оценка как позитивных, так и токсических свойств широкого диапазона концентраций озона на примере большой аутогемотерапии. Положительной стороной такого выбора является оценка воздействия именно газообразного озона на изъятую кровь, что нельзя сделать при введении озонированных растворов ввиду ограничения концентрации озона пределом растворимости жидкостей. При этом токсичность озона при возвращении аутокрови уже определяется дозой, обеспеченной воздействием на кровь высокой концентрации газообразного озона, что равносильно его непосредственному введению в кровяное русло [21].

Многочисленные исследования показали терапевтическое окно, в пределах которого осуществляется позитивное воздействие озона без токсичности при проведении большой

аутогемотерапии. Доза выражалась в мкг/мл (мг/л) озона на мл крови и характеризовала одновременно и его концентрацию в смеси. Терапевтическое окно было равно 10–15 мкг/мл как минимум и 80 мкг/мл как максимум. Выше 90 мкг/мл происходил гемолиз обрабатываемой крови, свидетельствующий об абсолютной токсичности данной концентрации. Данные исследования показали, что в концентрации 10–80 мкг/мл озон можно использовать в терапевтических целях с минимальным гемолизом (от 0,4 до 1,2 %). При этом максимальный позитивный эффект от озонной аутогемотерапии достигается при концентрации 10–40 мкг/мл [17, 35].

Однако если рассматривать как критерий токсичности сугубо воздействие на антиоксидантную систему крови, то полное ее истощение в изъятый крови происходило только при воздействии 160 мкг/мл на мл крови [24].

Поведение озона при воздействии его на организм человека путем большой аутогемотерапии можно описать с помощью U-образной кривой в отношении дозы. То есть, малые дозы вызывают острое кратковременное воспаление, которое не наносит серьезного вреда организму при наличии нормального функционирования антиоксидантной системы, но далее происходит практически полная ликвидация (до 90 %) токсических свободнорадикальных продуктов озонирования крови активированной антиоксидантной системой крови, вызывая позитивный терапевтический след оптимизации антиоксидантной системы уже после воздействия озона. Однако дальнейшее увеличение дозы вызывает истощение антиоксидантной системы и на первое место выходит прямое разрушительное действие озона, как сильнейшего окислителя, определяя различную степень тяжести отравления, как любым другим химически активным токсином. Поэтому при воздействии озоном в крови большой токсический вред приносит доза, полученная при длительном хроническом воздействии даже не высокими концентрациями озона, тогда как острое непродолжительное воздействие даже очень высокими концентрациями озона не приносит ощутимого вреда. Отсутствие токсических явлений длительного воздействия озона также возможно при постепенном наращивании концентрации озона до максимально возможных в течении всего курса озонотерапии (концепция «startlow, goslow») [22].

В противовес серьезным зарубежным исследователям выступают отечественные ученые, которые, не имея собственных фундаментальных работ по токсичности озона, приравнивают позитивный эффект большой аутогемотерапии к так называемому «русскому методу озонотерапии», имея в виду внутривенное введение озонированного физиологического раствора. На основании опытов *invitro*, а затем и в клинике они полностью сопоставляют эти два метода по эффективности. Данные исследования могут служить аргументом к приравниванию и токсикологических данных [8].

Коагуляционная токсичность озона является третьей проблемой, достойной тщательного дозиметрического исследования. Прокоагулянтная активность озона известна достаточно давно на основании экспериментов *in vitro* и связана в частности с окислением цепочек фибриногена, а также с окислением мембран эритроцитов [9].

Озон, как дыхательный прокоагулянт, также был изучен в экспериментах на животных при различных концентрациях в воздухе и различном времени контакта [28].

Прокоагулянтные свойства озона проявляются даже в защищенной антикоагулянтами методике большой аутогемотерапии. Так, применение гепарина оставляло сгустки свернувшейся крови на фильтрах инфузоматов. Поэтому на основании экспериментов на животных было выявлено преимущество цитрата натрия и АСД над гепарином в отношении экстракорпоральной защиты крови от тромбоиндукции озоном [34, 47].

Более опасная ситуация возникает при внутривенном вливании озонированных растворов без поддержки антикоагулянтов. Так S. Ikonomidis доказал, что максимально возможная безопасная доза озона в растворах для внутривенного вливания составляет 4–5 мг в сутки, если врач хочет оградить больного от риска тромбоза и тромбоэмболии. Им же было установлено, что доза озона никогда не должна превышать 8–10 мг в сутки, так как выше этого значения риск тромбоосложнений очень велик. Это означает, что при введении больному озонированного раствора в объеме 1 литр в сутки, концентрации озона в растворе выше 4–5 мг/л уже потенциально опасны. Также данным автором были даны рекомендации по обязательному выполнению тестов коагуляции перед началом озонотерапии [31].

Проблема гемокоагуляции является основным камнем преткновения в споре между зарубежными и отечественными озонотерапевтами. Так, иностранные коллеги в развитых странах (США и ЕС) считают методику внутривенной инфузии озонированных растворов опасной в отношении риска тромбообразования независимо от концентрации озона в растворе и объясняют повышенный интерес к ней в России и развивающихся странах исключительно финансовыми трудностями здравоохранения. Российские озонотерапевты, частично признавая их аргументы, придерживаются порога в 3 мг/л, ниже которого считают внутривенное введение озонированных растворов безопасным [20].

Иногда в литературе можно встретить описание редких клинических случаев токсичности высоких концентраций газообразного озона, связанных именно с расстройством системы гемостаза. Хотя озон и применялся местно для лечения грыж межпозвоночных дисков и сопутствующего болевого синдрома путем прицельной инъекции, в одном случае авторы наблюдали возникновение геморрагического инсульта, а во втором – двухстороннее кровоизлияние в сетчатку глаза с последующей потерей зрения [15, 18].

Неинвазивное воздействие озона на поверхностные ткани наряду с его инфузией является одним из наиболее часто применяемых в различных областях медицины путей введения. При этом наибольшее распространение получило местное использование в различных терапевтических камерах газообразного озона, концентрация которого иногда достигает 100 мг/л. Несмотря на то, что подобное использование высококонцентрированного озона существенно оказывает местное и резорбтивное влияние на организм, исследователи ограничиваются всесторонней оценкой только клинических успеховместного применения концентрированного газообразного озона [3, 13].

Токсичность газообразного озона при накожном пути введения исследована не достаточно. Из существующих экспериментальных работ ясно, что при контакте с неповрежденными кожными покровами озон не проникает глубоко в кожу за пределы рогового слоя эпидермиса, вызывая там перекисное окисление липидов и белков, а также истощение антиоксидантной системы (токоферолы, аскорбат, мочеваая кислота, глутатион) [38].

Несмотря на это, озон вызывает окислительный стресс в более глубоких слоях эпидермиса и дермы в эксперименте на лысых мышах. При этом короткая двухчасовая экспозиция озона в концентрации 8 мг/л провоцировала большую воспалительную реакцию, нежели длительный шестичасовой контакт с озоном в концентрации 0,8 мг/л, вызывающий большее угнетающее влияние на репаративные процессы через повышение уровня металлопротеиназы-9. Однако исследований с более подробной дозиметрической оценкой местной и системной токсичности газообразного озона нам найти не удалось [27, 39].

К тому же некоторые работы демонстрируют, что сложно сделать однозначный вывод о токсичности действия отдельных доз озона, так как они одновременно вызывают положительные сдвиги одних показателей, отрицательно влияя на другие. В эксперименте одинаковые дозы вызвали усиление регенеративных процессов в коже молодых мышей и их угнетение у старых особей. Системное токсическое действие при воздействии на кожу авторы не рассматривают [40].

Третьим распространенным маршрутом введения озона в организм является внутрисполостной путь, который чаще всего применяется в брюшной полости. Однако клинических работ, касающихся оценки безопасности или токсичности внутрибрюшного введения тех или иных концентраций и доз газообразного озона, нами найдено не было. Изредка в литературе встречаются клинические исследования, доказывающие эффективность интраабдоминальной инсуффляции газообразного озона [4].

Экспериментальных работ по дозиметрическому исследованию безопасности и токсичности газообразного озона при внутрибрюшном его введении достаточно много, хотя

они во многом противоречат друг другу. В литературе наиболее часто встречаются исследования влияния внутрибрюшной инсуффляции газообразного озона на смоделированных в эксперименте патологических процессах. При этом в этих исследованиях декларируется безопасность или даже относительная польза влияния озона на различных этапах воспалительного ответа. В одних работах озон вводится до создания патологической модели с целью оценки его профилактической роли, в других же – после для оценки его непосредственного влияния на прооксидантно-антиоксидантное равновесие [25, 44].

Так, в экспериментальной модели некротизирующего энтероколита на новорожденных щенках было показано, что после воспроизведения данного патологического процесса внутрибрюшное введение газообразного озона в дозе 0,7 мг/кг смягчало окислительный взрыв, препятствуя увеличению малонового диальдегида и белка крови, с одной стороны, и – уменьшению ферментов антиоксидантной защиты (супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы), с другой стороны. Озон также снижал уровни нитратов и нитритов, фактора некроза опухоли, а также улучшал гистологическую картину в сравнении с контролем [30].

В другом подобном исследовании на модели перфоративного перитонита у крыс породы Вистар команда ученых устанавливала сравнительное влияние интраабдоминального введения газообразного озона в дозе 2,04 мг/кг (концентрация 102 мг/л, вводимый объем 20 мл/кг), против контрольных и не леченых животных, а также крыс, которым вместо озона в брюшную полость вводили равное по объему количество кислорода. Анализ осуществляли на основании исследования гистологии легких, а также интерлейкинов-6,10 и цитокининдуцированного нейтрофильного хемоаттрактанта-1 сыворотки крови. В результате уровень цитокининдуцированного нейтрофильного хемоаттрактанта-1 значительно уменьшился у животных с применением газообразного озона по сравнению с другими группами, где был смоделирован перитонит. Однако уровень интерлейкина-6 значимо не отличался между группами с применением озона и кислорода, хотя был достоверно ниже в сравнении группой не леченых крыс. Интерлейкин-10 вообще достоверно не отличался между данными группами животных. Кроме того, не было достоверных различий между данными группами в результатах гистологического исследования и показателя выживаемости. Эти результаты ставят под сомнение как токсичность высоких концентраций газообразного озона, при его внутрибрюшной инсуффляции, так и линейную зависимость между концентрацией озона и изменениями в организме [25].

При этом относительно высокие концентрации газообразного озона также являются безопасными и даже полезными в исследованиях, где озоновый пневмоперитонеум создается до моделирования той или иной патологической ситуации. Так в работе Т. Н. Stadlbauer, с

соавторами, предварительное интраабдоминальное введение газообразного озона в концентрации 50 мг/л оказало существенный иммуномодулирующий эффект на донора и реципиента (крыс различных видов) при аллотрансплантации сердца, что продлило выживаемость животных почти на двое суток. Важно, что в брюшную полость был введен больший, нежели в предыдущих исследованиях, объем газообразного озона (80мл/кг), и соответственно животные получали и большую дозу (4 мг/кг) [43].

Более детальное исследование воздействия газообразного озона на ткани внутренних органов предоставляют V. Kesik, с соавторами, изучившие позитивное влияние озона на смягчение желудочно-кишечной токсичности метотрексата у крыс. Наряду со стандартным гистологическим исследованием гомогенатов подвздошной кишки, печени и почек в них было изучено тканевое содержание супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и малонового диальдегида. Суточная доза озона составила 0,72 мг/кг при пятнадцатикратном повторении внутрибрюшной инсуффляции до введения метотрексата. Результаты показали улучшение как гистологической, так и биохимической картины в группе с применением озона [41].

В противовес вышеперечисленным работам выступают данные A. Torossian, с соавторами, где также перед моделированием бактериального перитонита в брюшную полость пятикратно вводили газообразный озон с исследованием выживаемости и уровня цитокинов крови. Выживаемость в группе с предварительным озонированием снизилась на 15 % (с 50 до 35 %) по сравнению группой, где озон не применялся. К тому же произошло значительное повышение уровня цитокинов: значение фактора некроза опухолей возросло более чем в 3 раза, а значение макрофагального воспалительного протеина-2 – почти в 4 раза. Авторы сделали вывод о негативных свойствах озона при его интраперитонеальном введении [45].

Немногочисленное количество экспериментальных исследований посвящено моделированию интраперитонеального воздействия газообразного озона на организм здоровых животных без воссоздания каких-либо патологий. Однако именно в этих работах имеются самые главные противоречия с экспериментальными данными, где озон сопутствует патологическим моделям. Так, S. Schulz с соавторами на крысах показал индукцию окислительного стресса через систему простагландинов и циклооксигеназу-2 при интраабдоминальном введении озона в сравнительно большой дозе 4 мг/кг [42].

Y. V. Simos, с соавторами, исследовали влияние интраабдоминального введения сверхмалых доз озона на состояние антиоксидантной системы биологических жидкостей здоровых крыс. При этом суточная доза озона составляла 0,0063 мг/кг и вводилась ежедневно в одно время в течение 10 дней. В результате было установлено снижение общего

антиоксидантного потенциала плазмы крови, эритроцитов и мочи более чем на 30 %. Восстановление общего антиоксидантного потенциала не произошло даже через 10 суток после прекращения процедур, оставаясь примерно на том же уровне. При сравнении литературных данных со своими результатами авторами был высказан парадокс, заключающийся в том, что уменьшение дозы озона, не наносящей никакого вреда животным, на два и более порядка может быть токсичным. Пытаясь объяснить данный феномен, авторы выдвинули гипотезу о том, что восприимчивость к озону отлична для различных тканей организма и зависит от ферментативной и антиоксидантной способности конкретной ткани [26].

Таким образом, дозиметрическая оценка безопасности и токсичности озона наиболее полно и конкретно осуществлена при инфузионном маршруте его введения в организм и оставляет лишь некоторые вопросы по поводу безопасности различных методик обработки крови. Однако данный аспект при накожном и внутрибрюшном пути введения изучен недостаточно. При этом в первом случае имеется существенный дефицит экспериментальных и клинических работ, а во втором – достаточное количество весьма противоречивых экспериментальных исследований, что говорит о понимании авторами широких клинических перспектив применения данного газа. При интраабдоминальной инсуффляции безопасная доза в одном исследовании может быть выше токсической дозы в другом исследовании более чем на 2–3 порядка. Причина этого кроется в отсутствии единого стандарта, позволяющего уравнивать все характеристики, определяющие исследуемую дозу. Это, прежде всего, объем вводимого газа, концентрация рабочего вещества, кратность и частота его введения, соотношение объема брюшной полости и объема вводимого газа, а также массы тела и/или площади поверхности тела и объема брюшной полости. Большое значение имеет наличие и вид смоделированной на животных патологии. Ситуация осложняется тем, что авторы не пытаются в одной работе рассматривать безопасность-токсичность сразу нескольких различных концентраций или доз озона, установив тем самым его безопасный коридор. Кроме того, мы не встретили работ, где производилась бы экстраполяция полученных доз на человека, что затрудняет их клиническое применение в абдоминальной хирургии.

Список литературы

1. Баранов, Г. А. Карбоксиперитонеум и N₂O-перитонеум как фактор хирургической агрессии при лапароскопической холецистэктомии / Г. А. Баранов, С. Б. Павлов // Омский

- научный вестник. Эндоскопические технологии в неотложной и плановой хирургии. – 2004. – № 3. – С. 16-20.
2. Богданов, Р. Р. Малоинвазивные оперативные вмешательства в абдоминальной хирургии (проблемы хирургии, анестезиологии и реабилитации) / Р. Р. Богданов, В. М. Тимербулатов, Б. И. Караваев // Эндоскопическая хирургия. – 2011. – № 4. – С. 47-59.
3. Засорин, А. А. Озонотерапия в лечении тяжелых флегмон нижних конечностей: Дис. ... канд. мед. наук. / А. А. Засорин. – Екатеринбург, 2005. – 184 с.
4. Иммуномоделирующий эффект сочетанного применения озонотерапии и эритроцитных фармакоцитов при остром распространенном перитоните / С. А. Сатвалдиев, Е. А. Тайгулов, О. Г. Цой, Н. К. Жаров // Терапевтический вестник. – 2009. – № 3 (23). – С. 327-328.
5. Использование инертных газов в составе лечебных дыхательных смесей в хирургии, анестезиологии и реаниматологии / Н. Б. Павлов, К. В. Агапов, А. Р. Куссмауль, А. Т. Логунов // Материалы третьей конференции анестезиологов-реаниматологов медицинских учреждений МО РФ «Ксенон и инертные газы в медицине». – М.: Изд-во ГВКГ им. Бурденко. – 2012. – С. 92-96.
6. Куприянов, С. В. Центральные механизмы гипотензивного влияния инфузионной озонотерапии / С. В. Куприянов // Неврологический вестник. – 2011. – Т. – № 4. – С. 81-85.
7. Маликов, Я. В. Коагуляция, потенцированная аргоном, при лапароскопической холецистэктомии. / Я. В. Маликов // Бюллетень сибирской медицины. – 2011. – № 1. – С. 82-87.
8. Назаров, Е. И. Относительное влияние большой аутогемотерапии, инфузии физиологического раствора, вагинальных инсуффляций ОКС на перекисное окисление липидов крови и скорость капиллярного кровотока / Е. И. Назаров, Т. А. Глухенькая // Материалы пятой украинско-русской научно-практической конференции, четвертой азиатско-европейской научно-практической конференции «Озон в биологии и медицине». – Одесса, 2010. – С. 12-15.
9. Окрут, И. Е. Оценка показателей свободнорадикального окисления мембран эритроцитов как пускового механизма повышения свертываемости крови при использовании высоких концентраций озона / И. Е. Окрут, К. Н. Конторщикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 10. – С. 8.
10. Павлов, С. Б. Закись азота как интраперитонеальная среда при лапароскопических операциях: Дис. ... канд. мед. наук. – Ярославль. – 2003. – 125 с.
11. Применение озона как средства детоксикации в раннем периоде ожоговой болезни / С. П. Перетягин, А. А. Стручков, А. К. Мартусевич и др. // Скорая медицинская помощь. – 2011. – № 11. – С. 39-43.

12. Сравнительная характеристика влияния пневмоперитонеума с использованием различных газовых смесей на кислотно-щелочное состояние крови при лапароскопических операциях / В. Е. Корик, С. А. Жидков, А. А. Маковская, Д. А. Ключко // *Новости хирургии.* – 2011. – Т. 19. – № 4. – С. 31-35.
13. Самодай, В. Г. Опыт использования кислородо-озоновой газовой смеси при лечении обширных дефектов мягких тканей нижних конечностей огнестрельного происхождения (по материалам боевых действий на территории Чеченской республики в период 1996–1998 гг. и 1999–2001 гг.) / В. Г. Самодай, И. В. Юшин, И. И. Шевелев // *Материалы VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Озон, активные формы кислорода и методы интенсивной терапии в медицине».* – Н.-Новгород, 2009. – С. 163-164.
14. Щербатюк, Т.Г. Современное состояние озонотерапии в медицине. Перспективы применения в онкологии /Т. Г. Щербатюк // *Неврологический вестник.* – 2010. – № 1. – С. 99-106.
15. A case of vertebrobasilar stroke during oxygen-ozone therapy / F.Corea, S. Amici, N.Murgia, N. Tambasco // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* – 2004. – Vol. 13. No. 6. – P. 259-261.
16. A new approach to evaluate toxicity of gases on mobile cells in culture / P. Laval-Gilly, J. Falla, D. Klestadt, M. Henryon // *J. Pharmacol. Toxicol. Methods.* – 2000. – Vol. 44. No. 3. – P. 483-488.
17. A physicochemical investigation on the effects of ozone on blood / V. Travagli, I. Zanardi, A. Silviotti, V. Bocci // *Int. J. Biol.Macromol.* – 2007. – Vol. 41. – No. 5. – P. 504-511.
18. Acute bilateral vitreo-retinal hemorrhages following oxygen-ozone therapy for lumbar disk herniation / G.L. Giudice, F. Valdi, M. Gismondi et al. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2004. – Vol. 138. No. 1. – P. 175-177.
19. Berganza, C. J. The role of helium gas in medicine./ C.J. Berganza, J.H. Zhang // *Medical Gas Research.* – 2013. – Vol. 18. – No. 3. – doi:10.1186/2045-9912-3-18.
20. Bocci, V. Oxygen/ozone as a medical gas mixture. A critical evaluation of the various methods clarifies positive and negative aspects / V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli // *Medical Gas Research.* – 2011. – Vol. 6. No. 1. – doi:10.1186/2045-9912-1-6.
21. Bocci, V. Oxygen-ozone therapy. A critical evaluation. /V. Bocci// Dordrecht, The Netherlands, Kluwer Academic Publishers, 2002. – 440 p.
22. Bocci, V. Ozone acting on human blood yields a hormetic dose-response relationship. /V. Bocci, I. Zanardi, V. Travagli // *J. Transl. Med.* – 2011. – Vol. 66. No. 9. – doi:10.1186/1479-5876-9-66.
23. Cellular and molecular characterization of ozone-induced pulmonary inflammation in the Cynomolgus monkey / A. Hicks, G. Kourteva, H. Hilton et al. // *Inflammation.* – 2010. – Vol. 33. No. 3. – P. 144-156.

24. Effects of ozone blood treatment on the metabolite profile of human blood / V. Travagli, I. Zanardi, P. Bernini et al.//International Journal of Toxicology. – 2010. – Vol. 29. No. 2. – P. 165-174.
25. Evaluation of the effects of ozone therapy in the treatment of intra-abdominal infection in rats. / Y.M. Souza, B. Fontes, J.O. Martins al // Clinics (Sao Paulo). – 2010. – Vol. 65. No. 2. – P. 195-202.
26. Evaluation of intraperitoneal ozone application effects to rat's antioxidant enzymes, superoxide dismutase and glutathione peroxidase / Y. V. Simos, I. K. Tliopoulos, I. I. Verginadis et al // Journal of Applied Pharmaceutical Science. – 2013. – Vol. 3. No.11. – P. 35-39.
27. Induction of stress proteins and MMP 9 by 0.8 ppm of ozone in murine skin. / G. Valacchi, E. Pagnin, T. Okamoto et al // Biochem.Biophys. Res.Commun. – 2003. – Vol. 305. No. 3. – P. 741-746.
28. Lung inflammation and thrombogenic responses in a time course study of Csb mice exposed to ozone / I. M. Kooter, K. Frederix, H. M. Spronk et al // J. Appl.Toxicol. – 2008. – Vol. 28. No. 6. – P. 779-786.
29. Molinas, C.R. Hypoxemia induced by CO₂ or helium pneumoperitoneum is a co-factor in adhesion formation in rabbits / C.R. Molinas, P.R. Konincks // Hum.Reprod. – 2000. – No. 15. – P. 1758-1763.
30. Medical ozone therapy reduces oxidative stress and intestinal damage in an experimental model of necrotizing enterocolitis in neonatal rats./ A. Guvena, G. Gundogdua, S. Vurucubet al. // J. Pediatr. Surg. – 2003. – Vol. 44. – No. 9. – P. 1730-1735.
31. New data regarding the use of oxidative stress (ozone therapy) in the former Soviet Union Countries / S. Ikonomidis, P. Tsaousis, A. Fyntanis, E.M.Iliakis // RivistaItaliana di Ossigeno-Ozonoterapia. – 2005. – No. 4. – P.40-43.
32. Ostrowski, R. P. Research of medical gases in Poland./ R.P. Ostrowski, E.B. Pucko // Med. Gas Res. – 2013. – Vol.17. No. 3. – doi:10.1186/2045-9912-3-17.
33. Oxidative stress induction by short time exposure to ozone on THP-1 cells. / L. Foucaud, A. Bennisroune, D. Klestadt et al. // Toxicol. In Vitro. – 2006. – Vol. 20. No. 1. – P. 101-108.
34. Ozonation of blood during extracorporeal circulation. I. Rationale, methodology and preliminary studies. / V. Bocci, N. Di Paolo, G. Garosiet al. // Int. J.Artif. Organs. – 1999. – Vol. 22. No. 9. – P. 645-651.
35. Ozonation of human blood induces a remarkable upregulation of heme oxygenase-1 and heat stress protein-70. / V. Bocci, C. Aldinucci, F. Mosciet al // Mediators Inflamm. – 2007. – P. 267-285.

36. Ozone as U-shaped dose responses molecules (Hormetins) / G. Martínez-Sánchez, G. Pérez-Davison, L. Re, A. Giuliani // *Dose Response*. – 2011. – Vol. 9/ No. 1. – P. 32-49.
37. Ozone carcinogenesis revisited / H. Witschi, I. Espiritu, K.E. Pinkerton et al. // *Toxicol. Sci.* – 1999. – Vol. 52. No. 2. – P. 162-167.
38. Ozone-exposure depletes vitamin E and induces lipid peroxidation in murine stratum corneum. / J.J. Thiele, M.G. Traber, T.G. Polefka et al. // *J. Invest.Dermatol.* – 1997. – Vol. 108. No. 5. – P. 753-757.
39. Ozone exposure activates oxidative stress responses in murine skin / G. Valacchi, A. van der Vliet, B.C. Schock et al. // *Toxicology*. – 2002. – Vol. 179. – No. 1-2. – P. 163-170.
40. Ozone and ozonated oils in skin diseases: A review / V. Travagli, I. Zanardi, G. Valacchi, V. Bocci // *International Journal of Ozone Therapy*. – 2010. – No. 9. – P. 109-117.
41. Ozone ameliorates methotrexate-induced intestinal injury in rats / V. Kesik, B. Uysal, B. Kurt et al. // *Cancer Biol.Ther.* – 2009. – Vol. 8. – No. 17. – P. 1623-1628.
42. Ozone induces synthesis of systemic prostacyclin by cyclooxygenase-2 dependent mechanism in vivo / S. Schulz, S. Ninke, B. Watzer, R.M. Nusing // *Biochem.Pharmacol.* – 2012. – Vol. 83. – No. 4. – P. 506-513.
43. Preconditioning with ozone abrogates acute rejection and prolongs cardiac allograft survival in rats / T. H. Stadlbauer, A. Eisele, M. C. Heidt et al // *Transplant. Proc.* – 2008. – Vol. 40. – No. 4. – P. 974-977.
44. Preconditioning with ozone/oxygen mixture induces reversion of some indicators of oxidative stress and prevents organic damage in rats with fecal peritonitis / Z.Z. Rodriguez, D. Guanche, R.G. Alvarez et al // *Acta Cir. Bras.* – 2009. – Vol. 24. - No. 2. – P. 124-127.
45. Pre-treatment with ozonized oxygen (O₃) aggravates inflammation in septic rats / A. Torossian, S. Ruehlmann, L. Eberhart et al // *Inflammation Research*. – 2004. – Vol. 53, Supplement 2. – P. 122-125.
46. Sagai, M. Mechanisms of action involved in ozone therapy: Is healing induced via a mild oxidative stress? / M. Sagai, V. Bocci // *Med. Gas Res.* – 2011. – Vol. 29. – No. 1. – doi:10.1186/2045-9912-1-29.
47. Studies on the biological effects of ozone: 9. Effects of ozone on human platelets / V. Bocci, G. Valacchi, R. Rossi et al // *Platelets*. – 1999. – Vol. 10. – No. 2-3. – P. 110-116.
48. Travagli, V. A realistic evaluation of the action of ozone on whole human blood / V. Travagli, I. Zanardi, V. Bocci // *Int. J. Biol. Macromol.* – 2006. – Vol. 39. – No. 4-5. – P. 317-320.
49. Two-Year and lifetime toxicity and carcinogenicity studies of ozone in B6C3F1 mice / R.A. Herbert, J. R. Hailey, S. Grumbein et al // *Toxicol. Pathol.* – 1996. – No. 24. – P. 539-548.

Рецензенты:

Волков Ю. М., д.м.н., профессор, заведующий хирургическим отделением № 1 НУЗ «Дорожной клинической больницы на станции Красноярск ОАО «РЖД»», г. Красноярск;

Здзитовецкий Д. Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой и клиникой хирургических болезней им. проф. Ю. М. Лубенского Красноярского государственного медицинского университета им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск.